



المملكة العربية السعودية  
Kingdom of Saudi Arabia



الهيئة السعودية للملكية الفكرية  
Saudi Authority for Intellectual Property

## براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي لهيئة السعودية للملكية الفكرية و بموجب أحكام نظام براءات الاختراع و التصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة و الأصناف النباتية و النماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 و تاريخ 1425/05/29هـ و المعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 و تاريخ 1439/10/19هـ , و لأئحته التنفيذية.  
يقرر منح :

دايوونج فارماسوتيكال كو. لي.م.تد.

DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

بتاريخ : 1442/08/05 هـ

الموافق : 2021/03/18 م

براءة اختراع رقم : SA 7720

### عن الاختراع المسمى :

تركيب هيداني لعلاج أمراض الجهاز الهضمي

A Pharmaceutical Composition for Treating Gastrointestinal Diseases

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم



[45] تاريخ المنح: 1442/08/05 هـ

الموافق: 2021/03/18 م

## براءة اختراع [12]

[19] الهيئة السعودية للملكية الفكرية

[11] رقم البراءة: SA 7720 B1

|                                          |                                                    |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| [86] رقم الطلب الدولي: PCT/KR2016/000935 | [21] رقم الطلب: 517382016                          |
| تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2016/01/28 م   | [22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1438/11/06 هـ     |
| [87] رقم النشر الدولي: WO 2016/122226 A2 | الموافق: 2017/07/29 م                              |
| تاريخ النشر الدولي: 2016/08/04 م         | [30] بيانات الأسبقية:                              |
| [51] التصنيف الدولي (IPC):               | KR 10-2015-0015339 2015/01/30 م                    |
| A61K 031/034                             | KR 10-2015-0147513 2015/10/22 م                    |
| [56] المراجع:                            | [72] اسم المخترع: يونغ هو جو، جون وو لي            |
| WO 2010001930, WO 0078307                | [73] مالك البراءة: دايوونج فارماسوتيكال كو، ليمتد. |
| KR 20140072673, EP 0759300               | عنسوانه: 14-35، جياكونغندان 4-جيل، هيانغنام -      |
| الفاحصي: ندى بنت هذال القحطاني           | يوب هواسونغ - سي، جيونغغي دو 18623، كوريا          |
|                                          | جنسيتها: كورية                                     |
|                                          | [74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار    |

[54] اسم الاختراع: تركيب صيدلي لعلاج أمراض الجهاز الهضمي

A Pharmaceutical Composition for Treating Gastrointestinal Diseases

[57] الملخص: يعمل هذا الاختراع على إعداد تركيب صيدلي لعلاج مرض الجهاز الهضمي يتضمن رانيتيدين ranitidine، سوكرالفات sucralfate وبزموث bismuth تحت سترات subcitrae كعناصر نشطة وطرق لتحضيرها. وتبعاً لهذا الاختراع، عند تحضير إتحاد دواء من رانيتيدين، سوكرالفات وبزموث تحت سترات، فإنه من الممكن أن يتم حل مشكلة إمتصاص الماء التي تخص مركب رانيتيدين وزيادة ثبات التركيب والإتاحة البيولوجية bioavailability للدواء بالتحكم في مقاسات الجسيمات particle sizes لسوكرالفات sucralfate وبزموث تحت سترات bismuth subcitrae.

عدد عناصر الحماية (11)، عدد الأشكال (5)

## تركيب صيدلي لعلاج أمراض الجهاز الهضمي

### A Pharmaceutical Composition for Treating Gastrointestinal Diseases

#### الوصف الكامل

#### خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بتركيب صيدلي لعلاج أمراض الجهاز الهضمي تتضمن رانيتيدين ranitidine ، سوكرالفات sucralfate وبزموت bismuth تحت سترات subcitrae كعناصر نشطة.

5 ان رانيتيدين هو دواء لتنشيط انتاج حمض المعدة gastric acid خلال إغلاق مستقبلات H2 ويستخدم لعلاج قرح المعدة treat stomach ulcers او التهاب المريء الارتجاعي reflux esophagitis. والحقيقة هي أنه، عند اعطاء رانيتيدين مع بزموت تحت سترات وسوكرالفات كعلاج اتحادي، فإنه يكون هناك تأثير علاجي ممتاز على قرح المعدة وقرح الاثنا عشر duodenal ulcer وهذا التأثير معروف جيدا (Korean Laid-open Patent No. 1997-006083, Patent Literature 1) وعلى ذلك، فإن هناك اتحاد دواء يتضمن تلك الادوية الثلاثة كعناصر نشطة هو متاح تجاريا في الوقت الحالي. 10

وعلى اي حال، فإن رانيتيدين يمتص الرطوبة بصورة كبيرة، حيث يمتص الرطوبة اثناء التخزين، ويسبب تغير في وزن وخصائص القرص (PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2009 May-33:223(3):63 Jun) وعلى ذلك، فإن هناك مشكلة في ان فترة تفكيك القرص تتغير.

15 وأيضاً، عند خلط رانيتيدين مع بزموت تحت سترات، فإن هناك مشكلة في أن الخاصية الفيزيائية لرانيتيدين تتغير بسبب بزموت تحت سترات. وعلى ذلك، فإن البراءة المرجعية 1 توضح طريقة والتي فيها يتم تحضير رانيتيدين كقلب للقرص core tablet ، ويتم خلط بزموت تحت سترات وسوكرالفات لتحضير قرص خلال قرص يحتوي على قلب قرص. وايضا، فإن البراءة المرجعية 2 ( البراءة الكورية رقم 10-0453179) توضح طريقة والتي تذكر مشكلة وهي أنه، عندما يتم اطلاق رانيتيدين في المعدة، فإن رانيتيدين يتم امتزازه على سوكرالفات ويحدث انخفاض لمعدل امتصاص رانيتيدين، وتبعاً لذلك، فإن قلب القرص المحتوي على رانيتيدين يغلف بتركيب يكون فيلم 20

وبعد ذلك يخلط مع بزموث تحت سترات bismuth subcitrate وكبريتات sucralfate لتحضير قرص خلال قرص. وعلى أي حال، فإن هناك مشكلة وهي أنه، عندما يتم تغليف قلب قرص يحتوي على رانيتيدين بفيلم لتحضير قرص خلال قرص، فإن طريقة التحضير تصبح معقدة وتزيد تكلفة التحضير. وايضا، حيث ان القرص ذو المكون المزدوج يكون له مقاس قرص اكبر من 5 وسط القرص والذي يحتوي على نفس التجربة، واذا زادت جرعة الدواء، فإن مقاس القرص يزيد كثيرا ويكون غير مريح للمريض الذي يبتلعه.

وعلى ذلك، فانه من الضروري تحضير اتحاد دواء والذي يمكن ان يحل المشاكل التالية: (1) مشكلة امتصاص الرطوبة التي تخص مركب رانيتيدين نفسه، (2) مشكلة انخفاض ثبات رانيتيدين عند الخلط مع بزموث تحت سترات، و(3) مشكلة الانخفاض في معدل امتصاص الدواء بسبب خلط ثلاث ادوية عند تحضير اتحاد دواء من رانيتيدين، بزموث تحت سترات وسوكرالفات. وايضا، 10 فانه من الضروري تحضير اتحاد دواء من ان يكون هناك طريقة تحضير بسيطة، وذلك يكون اكثر ازاحة للمريض عند ابتلاع الهواء، ويكون له مستوى اتاحة بيولوجية ممتازة.

[البراءة المرجعية]

(البراءة المرجعية 1) البراءة الكورية المفتوحة رقم 1997-006083

15 (البراءة المرجعية 2) البراءة الكورية رقم 10-0453179

[المراجع الأخرى غير البراءات]

(المرجع 1) PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2009 May-Jun:63(3):223-33

### الوصف العام للاختراع

يعمل هذا الاختراع على اعداد اتحاد دواء يكون له القدرة على حل المشاكل التي تخص ثبات التركيب والاتاحة البيولوجية في اتحاد دواء يحتوي على رانيتيدين، بزموث تحت سترات bismuth 20 subcitrate وسوكرالفات، وان يكون له طريقة تحضير بسيطة واكثر راحة للمريض عند ابتلاعه.

تبعاً لنتائج الأبحاث التي قام بها لمخترعون، فإن الحقيقة هي أنه عند تحضير اتحاد دواء يحتوي على رانيتيدين، بزموث تحت سترات وسوكرفالات، وإذا تمت السيطرة على أحجام جسيمات بزموث تحت سترات وسوكرفالات، فإن خاصية امتصاص الرطوبة التي تخص رانيتيدين تشيبت للحصول على ثبات للتركيب، ويتم منع التفاعل الفيزيائي بين الأدوية للحصول على مستوى إتاحة بيولوجية للدواء بدون تحضير قرص خلال قرص.

5 وعلى وجه الخصوص، في الأمثلة التالية، فقد تم استخدام مطحنة أو شبكة لكل نوع لتصنيف وسوكرفالات وبزموث تحت سترات لكل من مقاسات الجسيمات، ولقد تم قياس مقاس الجسيمات، ولقد تم استخدام وسوكرفالات وبزموث تحت سترات لكل مقاس وتم الخلط مع رانيتيدين، وبعد ذلك فقط لوحظ محتوى الرطوبة، ثبات التركيب والإتاحة البيولوجية لرانيتيدين. ونتيجة لذلك، فقد تم التأكد من أن محتوى الرطوبة لرانيتيدين قد تم تثبيته في حدود مقاس جسيمات معين لسوكرفالات وبزموث تحت سترات، وتم الحفاظ على ثبات التركيب، ولقد كان مستوى الإتاحة البيولوجية للدواء ممتاز. وبعد ذلك، فقد تم إختبار المقاس الذي يعتبر هو مقاس الجسيمات الأمثل.

10 وعلى ذلك، فإن هذا الاختراع يعمل على إعداد تركيب صيدلي لعلاج أمراض الجهاز الهضمي يتضمن رانيتيدين، سوكرفالات sucralfate وبزموث تحت سترات كعناصر نشطة، وتعني بواحد على الأقل من الظروف التالية: (أ) سوكرفالات بمتوسط مقاس جسيمات من 1 إلى 25 ميكرون، (ب) بزموث تحت سترات بمتوسط مقاس جسيمات من 5 إلى 90 ميكرون.

15 في التركيب الصيدلي الخاص بهذا الاختراع، فقد يكون سوكرفالات متوسط مقاس جسيمات من 1 إلى 25 ميكرون، على سبيل المثال من 1 إلى 20 ميكرون، من 2 إلى 25 ميكرون، من 2 إلى 20 ميكرون، من 2 إلى 15 ميكرون، من 3 إلى 15 ميكرون، من 2 إلى 10 ميكرون، من 3 إلى 10 ميكرون، من 3 إلى 8 ميكرون، من 4 إلى 10 ميكرون، أو من 4 إلى 8 ميكرون.

20 وفي التركيب الصيدلي الخاص بهذا الاختراع، فقد يكون لبزموث تحت سترات متوسط مقاس جسيمات من 5 إلى 90 ميكرون، على سبيل المثال من 5 إلى 80 ميكرون، من 5 إلى 75 ميكرون، من 5 إلى 70 ميكرون، من 10 إلى 75 ميكرون، من 10 إلى 60 ميكرون، من 10 إلى 50 ميكرون، من 15 إلى 75 ميكرون، من 20 إلى 75 ميكرون، من 25 إلى 70 ميكرون،

من 25 إلى 65 ميكرون، من 25 إلى 60 ميكرون، من 25 إلى 55 ميكرون، أو من 25 إلى 50 ميكرون.

وفي مثال معين، فإن سوكرالفات يمكن أن يكون بمتوسط مقاس جسيمات من 2 إلى 25 ميكرون، أو من 2 إلى 10 ميكرون.

5 وفي مثال معين، فإن سوكرالفات يمكن أن يكون بمتوسط مقاس جسيمات من 1 إلى 25 ميكرون، ويمكن أن يكون لبزموث تحت سترات متوسط مقاس جسيمات من 5 إلى 90 ميكرون.

وفي مثال معين آخر، فإن سوكرالفات يمكن أن يكون بمتوسط مقاس جسيمات من 2 إلى 25 ميكرون، وبزموث تحت سترات يمكن أن يكون بمتوسط مقاس جسيمات من 5 إلى 75 ميكرون.

وفي مثال معين آخر، فقد يكون سوكرالفات متوسط مقاس جسيمات من 2 إلى 10 ميكرون، وبزموث تحت سترات يمكن أن يكون بمتوسط مقاس جسيمات من 25 إلى 70 ميكرون.

10 وعلى الرغم من أنه لم يذكر كأمثلة معينة، فإنه عندما يتم إتحاد واستخدام سوكرالفات وبزموث تحت سترات بمتوسط مقاس جسيمات في الحدود السابقة الذكر على سبيل المثال، فإنه من الممكن الحصول على تركيب صيدلي والذي يكون هدف لهذا الاختراع.

في هذا الطلب، فإن متوسط مقاس الجسيمات يكون عبارة عن متوسط حجم أو كتلة، ويشير إلى 15 حجم يكون بمتوسط قيمة  $[4,3] \text{Mean D}$  بالنسبة إلى توزيع الوزن.

وعندما يكون هناك حاجة لمقاس جسيمات لدواء بأن تجزا تجزيئ دقيق، فإن هناك مطحنة عامة تكون لها القدرة على التجزيء الدقيق لجسيمات مثل مطحنة Z، مطحنة شاكوشية، مطحنة كروية، مطحنة بطاقة المائع أو ما شابه ذلك للطحن. وأيضا، عندما يكون هناك طريقة غربالية والتي تنفذ باستخدام غربال أو طريقة للتصنيف تبعا للمقاس مثل التصنيف بتيار الهواء، فإنه من الممكن أن 20 يتم تقسيم مقاس الجسيمات لدواء. وهناك طريقة لتنظيم مقاس الجسيمات المرغوب معروفة جيدا في

هذا المجال. فمثلا، يمكن الرجوع لذلك في الدقيقة التالية: [ Pharmaceutical dosage

forms: volume 2, 2nd edition, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman,

[J.B.Schwartz (Chapter 3: SIZE REDUCTION)

في هذا الطلب، فإن مقياس الجسيمات لدواء يمكن أن يمثل على أساس توزيع مقياس الجسيمات مثل  $d(X) = Y$  (هناك، فإن  $X$  و  $Y$  هما أرقام موجبة).

- 5 مقياس قطر جسيمات لدواء معين في تركيب يمثل كمنحنى تراكمي، وهي نقطة والتي عندها فإن مقياس الجسيمات يوضع بترتيب تصاعدي وتصل النتيجة إلى  $X\%$  (تحتسب على أساس رقم، حجم أو وزن) بقطر جسيمات يساوي  $Y$ . فمثلاً، فإن  $d(10)$  تمثل قطر للجسيمات عند نقطة والتي عندها فإن مقاسات الجسيمات لدواء ترتب بترتيب تصاعدي والنتيجة تصل إلى  $10\%$ .  $d(50)$  تمثل قطر جسيمات عند نقطة والتي عندها فإن مقياس الجسيمات لدواء يتراكم بترتيب تصاعدي والنتيجة تصل إلى  $50\%$ .  $d(90)$  تمثل قطر جسيمات عند نقطة والتي عندها فإن مقاسات الجسيمات لدواء، ترتب بترتيب تصاعدي والنتيجة تصل إلى  $90\%$ .
- 10

في هذا الطلب، فإن  $d(X)$  تمثل بصورة بديلة في صورة  $d(0.X)$ ، وكل من  $d(X)$  و  $d(0.X)$  يكونان متبادلين. فمثلاً، فإن  $d(50)$  يمكن أن تمثل في صورة  $d(0.5)$ ، و  $d(10)$  و  $d(90)$  تمثلان في صورة  $d(0.1)$  و  $d(0.9)$ ، على الترتيب.

- 15 يمكن تغيير الرقم، الحجم أو الوزن الذي يستخدم كمرجع عندما يمثل توزيع مقياس الجسيمات  $d(X)$  نسبة مئوية بالنسبة لجسيمات الكلية التي تتراكم تبعاً لطريقة تستخدم لقياس توزيع مقياس الجسيمات. وطريقة قياس توزيع مقياس الجسيمات ونوع النسبة المئوية المرتبط معها تكون معروفة في المجال المرتبط. فمثلاً، عند استخدام طريقة حيود الليزر المعروفة جيداً لقياس توزيع مقياس الجسيمات، فإن القيمة  $X$  لـ  $d(X)$  تمثل نسبة مئوية تحسب تبعاً لمتوسط الحجم. ومن المعروف جيداً لذوي الخبرة في هذا المجال أن قياس توزيع مقياس الجسيمات الذي يتم الحصول عليه بطريقة معينة يمكن أن يكون له ارتباط مع النتائج التي تم الحصول عليها من تقنيات أخرى على أساس 20 الخبرات خلال تجارب عامة. فمثلاً، في طريقة حيود الليزر، فإن حجم متوسط مقياس الجسيمات يتم إعطاؤه لكي يناظر حجم جسيم، والذي يناظر متوسط وزن مقياس الجسيمات عندما تكون الكثافة ثابتة.

في هذا الاختراع، فإنه لكي يتم قياس متوسط مقاس الجسيمات وتوزيع مقاس الجسيمات لجسيمات بزموت تحت سترات وسوكرالفات، فإن هناك جهاز متاح تجارياً باستخدام حيود الليزر وطريقة تشتت على أساس نظرية Mie يمكن أن تستخدم؛ وهناك جهاز متاح تجارياً مثل جهاز حيود الليزر من النوع Mastersizer يخص شركة Malvern Instruments يمكن أن يستخدم للقياس. وهذا الجهاز يستخدم للحصول على توزيع قطر جسيمات بحيث أنه، عندما يتم إشعاع شعاع ليزر هيليوم-نيون أو ديود يشع ضوء أزرق تجاه الجسيمات فإنه يحدث تشتت، ويتم توضيح نسق لتشتت الضوء في الكشف، ونسق تشتت الضوء المذكور يتم تحليله تبعاً لنظرية Mie. وأي من الطرق الجافة والمبللة يمكن أن تستخدم كطريقة للقياس، ولكن النتائج تقاس التي تقاس بالطريقة المبللة توضح في الأمثلة التالية.

10 وفي مثال معين، فإن التركيب الصيدلي لهذا الاختراع يمكن أن يكون بتوزيع مقاس جسيمات لسوكرالفات والذي يعني على الأقل بوحدة من الشروط التالية:

(1)  $d(10)$  تتراوح من 1 إلى 10 ميكرون،

(2)  $d(50)$  تتراوح من 3 إلى 25 ميكرون؛

(3)  $d(90)$  تتراوح من 5 إلى 50 ميكرون.

15 وفي مثال معين، فإن التركيب الصيدلي الخاص بهذا الاختراع يمكن أن يكون بتوزيع مقاس جسيمات لبزموت تحت سترات والذي يعني أيضاً بوحدة من الشروط التالية على الأقل.

(1)  $d 10$  من 5 إلى 17 ميكرون،

(2)  $d 50$  من 20 إلى 70 ميكرون،

(3)  $d 90$  من 40 إلى 130 ميكرون.

20 وفي مثال معين آخر، فإنه يمكن أن يكون للتركيب الصيدلي الخاص بهذا الاختراع توزيع مقاس جسيمات لسوكرالفات والذي يعني أيضاً بوحدة على الأقل من الشروط التالية:

(1)  $d 10$  من تتراوح من 1 إلى 10 ميكرون،

(2) d 50 تتراوح من 3 إلى 25 ميكرون،

(3) d 90 تتراوح من 5 إلى 50 ميكرون؛ و

توزيع مقاس جسيمات لبزموث تحت سترات يمكن أن تفي بوحدة على الأقل من الشروط التالية:

(1) d 10 من 5 إلى 17 ميكرون،

5 (2) d 50 من 20 إلى 70 ميكرون،

(3) d 90 من 40 إلى 130 ميكرون.

وعلى عكسي سوكرالفات وبزموث تحت سترات والتي يكون متوسط مقاس الجسيمات لها أو توزيع مقاس الجسيمات لها يفضل أن يكون في حدود معينة، فإن مقاس الجسيمات لرانيتيدين الذي يتم تضمينه في التركيب الصيدلي الخاص بهذا الاختراع ليس محدوداً على وجه الخصوص.

10 يعمل هذا الاختراع أيضاً على إعداد تركيب صيدلي والذي فيه فإن سوكرالفات وبزموث تحت سترات بمتوسط مقاس جسيمات أو توزيع مقاس جسيمات تكون في داخل الحدود السابقة الذكر، وسوكرالفات بمعدل ذوبان والذي يكون مستواه مناظراً لمعدل ذوبان سوكرالفات لقرص Albis<sup>TM</sup>. وهنا، فإن الخطوط الدليلية لمقارن الإختبار المناظر يمكن أن تستخدم لتحديد ما إذا كان معدل الذوبان يوضح مستوى مناظر.

15 يعمل هذا الاختراع أيضاً على إعداد تركيب صيدلي والذي فيه فإن سوكرالفات وبزموث تحت

سترات والذي يكون بمتوسط مقاسات جسيمات أو بتوزيعات مقاس جسيمات في داخل الحدود

السابقة ويكون لكل من رانيتيدين وبزموث تحت سترات بمنحنى المساحة تحت منحنى التركيز

area under the concentration-time curve (AUC) وأقصى تركيز ملحوظ للبلازما

maximum observed plasma concentration (Cmax) لمستوى التساوي البيولوجي،

20 مقارنة مع قرص Albis<sup>TM</sup> بنفس جرعة العنصر النشط. وهنا، فإن معايير تساوي الدواء يمكن أن

تستخدم لتحديد ما إذا كان المساحة تحت منحنى التركيز - الوقت (AUC) وأقصى تركيز ملحوظ

للبلازما (Cmax) يوضح مستوى تساوي بيولوجي. فمثلاً، عندما تكون المساحة تحت منحنى

التركيز - الوقت (AUC) وأقصى تركيز ملحوظ للبلازما (Cmax) للدواء المرجعي ودواء الإختبار

يتم تحويلهما للوغاريتم وتعالج إحصائياً تبعاً لإختبار التناظر البيولوجي لمعايير الإختبار لتساوي الدواء في القانون المرتبط بالدواء، إذا كان هناك بدي في داخل حدود من لوغاريتم 0.8 إلى لوغاريتم 1.25 في فترة ثقة 90% لمتوسطات القيم التي تحول باللوغاريتم، فإنه يتم تحديد أن إختبار تناظر الدواء يكون مناظراً. وعلى أي حال، فإنه حيث أن الخطوط الدليلية للتناظر البيولوجي تكون إستثناء فقد تم التحديد على أنها مناظرة عندما يتم الوفاء بكل من الشرطين التاليين:

5

(1) عندما يكون الإختلاف في متوسطات قيم التحول اللوغاريتمي لقيم بند التقييم المقارن للدواء المرجعي ودواء الإختبار في حدود من لوغاريتم 0.9 إلى لوغاريتم 1.11، و(2) عندما يتم تنفيذ إختبار الذوبان المقارن تبعاً لمعايير إختبار تناظر الدواء، فإن النتائج تكون متناظرة تحت كل الظروف المعروفة.

10

وفي نفس الوقت فإن محتويات رانيتيدين ranitidine ، سوكرالفات sucralfate وبزموت تحت سترات bismuth subcitrate والتي تكون عناصر نشطة في التركيب الصيدلي الخاص بهذا الإختراع، يمكن أن يتم تضمينها عند نسبة تركيب 1 إلى 2 جزء بالوزن من رانيتيدين، من 6 إلى 12 جزء بالوزن من سوكرالفات ومن 2 إلى 4 أجزاء بالوزن من بزموت تحت سترات بحيث تكون ذات وظائف صيدلية مؤثرة.

15

وعلى وجه الخصوص، فإن التركيب الصيدلي الخاص بهذا الإختراع يفضل أن يتم تحضيره بحيث يتضمن رانيتيدين بكمية من 50 إلى 300 مليجرام سوكرالفات بمقدار من 240 إلى 1200 مليجرام، وبزموت تحت سترات بكمية من 80 إلى 400 مليجرام، ويتم التحضير على سبيل التفضيل لتتضمن رانيتيدين عند 50 إلى 150 مليجرام، سوكرالفات عند 240 إلى 600 مليجرام، وبزموت تحت سترات عند 80 إلى 200 مليجرام.

20

يتضمن التركيب الصيدلي الخاص بهذا الإختراع سواغ واحد على الأقل غير العناصر النشطة. هناك مخفف يزيد من حجم التركيب الصيدلي الصلب، ويسمح للمريض ومقدم الرعاية بأن يتعامل بسهولة أكبر مع صورة الجرعة الصيدلية والتي تتضمن التركيب. والأمثلة على المخففات التي تستخدم مع التركيب الصلب تتضمن سليولوز دقيق التبلر microcrystalline cellulose (على

- سبيل المثال: Avicel®)، سليولوز دقيق التبلر microcrystalline cellulose، لاكتوز lactose، نشا starch، نشا سابق التهلم pregelatinized starch، كربونات كالسيوم calcium carbonate، كبريتات كالسيوم calcium sulfate، سكر sugar، دكستران dextrate، دكسترين dextrin، دكستروز dextrose، فوسفات كالسيوم ثاني هيدرات ثنائي القاعدية dibasic calcium phosphate dihydrate، فوسفات كالسيوم ثلاثي القاعدية tribasic calcium phosphate، كربونات ماغيسيوم magnesium carbonate، أكسيد ماغيسيوم magnesium oxide، مالتودكسترين maltodextrin، مانيتول mannitol وبولي ميثأكريلات polymethacrylate (على سبيل المثال Eudragit®)، كلوريد كالسيوم calcium chloride، سليولوز مسحوق powdered cellulose، كلوريد صوديوم sodium chloride، سوربيتول sorbitol وتلك talc. 10
- يتم ضغط التركيب الصيدلي الصلب في صورة جرعة بحيث أن القرص يمكن أن يتضمن سواغ والذي يساعد العنصر النشط ليرتبط مع سواغ آخر بعد الضغط. ومركبات الربط للتركيب الصيدلي الصلب تتضمن أكاسيا acacia، حمض ألجينيك alginic acid، كربومر carbomer (على سبيل المثال: كربوبول carbopol)، صوديوم كربوكسي ميثيل سليولوز sodium ethylcellulose، دكسترين dextrin، إثيل سليولوز ethylcellulose، جلاتين gelatin، صمغ الجار guar gum، زيت نباتي مهدرج hydrogenated vegetable oil، هيدروكسي إثيل سليولوز hydroxy ethylcellulose، هيدروكسي بروبيل سليولوز hydroxypropyl cellulose (على سبيل المثال: Klucel®)، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropylmethylcellulose (على سبيل المثال، Methocel®)، جلوكوز سائل liquid glucose، ماغيسيوم ألومنيوم سليكات magnesium aluminum silicate، مالتودكسترين maltodextrin، ميثيل سليولوز methylcellulose، بولي ميثأكريلات polymethacrylate، بوفيدون povidone (على سبيل المثال: Kollidon®) و sodium pregelatinized starch، ألجينات صوديوم sodium alginate ونشا. 15 20

- عندما يضاف مركب تفكيك إلى تركيب، فإنه من الممكن زيادة معدل ذوبان للتركيب الصيدلي الصلب المضغوط في معدة المريض. ويتضمن مركب التفكيك هيدروكسي بروبيل سليولوز hydroxypropylcellulose ، كربوكسي مثيل سليولوز carboxymethylcellulose ، كالسيوم calcium ، كربوكسي مثيل سليولوز صوديوم carboxymethylcellulose sodium (على سبيل المثال: Ac-Di-Sol®، Primellose®)، سليولوز دقيق التبلر cellulose 5
- microcrystalline ، مثيل سليولوز methylcellulose ، سليولوز مسحوق powdered cellulose ، ثاني أكسيد سليكون غرواني colloidal silicon dioxide ، كروسكارميليوز صوديوم croscarmellose sodium ، كروسوفيدون crosopovidone (على سبيل المثال، Kollidon® و Polyplasdone®)، صمغ الجار guar gum ، ماغنيسيوم ألومنيوم سليكات magnesium aluminum silicate ، بولاكريلين بوتاسيوم polacrillin potassium ، نشا 10
- سابق التهل، حمض ألجنيك alginic acid ، ألجينات صوديوم sodium alginate ، صوديوم نشا جليكولات sodium starch glycolate (على سبيل المثال: Explotab®) ونشا.
- وعندما يتم ضغط تركيب مسحوق لتحضير صورة جرعة مثل قرص، فإن التركيب يستقبل ضغط من خرامة وقالب. وهناك بعض السواغات والعناصر النشطة تميل لأن تلتصق مع سطح الخرامة والقالب، والذي يمكن أن يسبب ونقر عدم إنشاء آخر على السطح في المنتجات. ولكي يتم خفض الالتصاق والاستخلاص السهل لمادة منتج من القالب، فإنه يمكن إضافة مادة تزيق للتركيب. 15
- ومركب التزلق يتضمن أملاح ستيراتات stearate مثل إستيراتات ماغنسيوم magnesium stearate ، إستيراتات كالسيوم calcium stearate ، إستيراتات ألومنيوم aluminum stearate ، إستيراتات زنك zinc stearate ، جلسريل أول ستيراتات glyceryl monostearate ، جلسريل بالميتوستيراتات glyceryl palmitostearate ، زيت خروج مهدرج hydrogenated 20
- castor oil ، زيت نباتي مهدرج hydrogenated vegetable oil ، زيت معدني mineral oil ، بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol ، بنزوات صوديوم sodium benzoate ، صوديوم لاوريل كبريتات sodium lauryl sulfate ، صوديوم ستيريل فيومارات sodium stearyl fumarate ، تلك talc وما شابه ذلك.

ولكي يتم زيادة ثبات التخزين، التخزين وتركيبات الإرتباط الكلابي مثل كحول alcohol ، فإنه يمكن إضافة بنزوات صوديوم sodium benzoate ، هيدروكسي طولوين بيوتيلي butylated hydroxytoluene ، هيدروكسي أنيزول بيوتيلي butylated hydroxyanisole وإثيلين ثاني أمين رابع حمض خليك ethylenediaminetetraacetic acid عند مستوى تناول مأمون.

5 إن التركيب الصيدلي الخاص بهذا الإختراع ليس محدوداً بذلك، ولكن يمكن أن يجهز في صورة قرص.

في أحد التجسيمات، فإن التركيب الصيدلي الخاص بهذا الإختراع يمكن أن يجهز في صورة قرص وسط. وتبعاً للمثال التالي، فإن التركيب الصيدلي الخاص بهذا الإختراع يجهز في صورة قرص خلال قرص يحتوي على قلب قرص، ولكن يجهز في صورة قرص وسط بعد التحكم في مقاسات الجسيمات لسوكرالفات وبزموث تحت سترات. وعلى الرغم من ذلك، فقد تم التأكيد على أن كل المشاكل التي تخص إتحادات التركيبات في الفن المرتبط قد تم حلها.

10 يمكن أيضاً تغليف قرص يتضمن التركيب الصيدلي تبعاً لهذا الإختراع بعامل تغليف.

هناك تجسيم يخص هذا الإختراع يتم فيه إعداد قرص والذي يتم تغليف قرص غير مغلف يتضمن رانيتيدين، سوكرالفات، وبزموث تحت سترات كعناصر نشطة بواسطة كحول بولي فينيل polyvinyl alcohol . 15

في المثال التالي، فإنه يتم التأكيد على أن عملية التغليف تنفذ بإستخدام كحول بولي فينيل كعامل تغليف، ويمكن التأكد من مستوى ثبات أكثر كفاءة.

إن طريقة تجهيز التركيب الصيدلي تبعاً لهذا الإختراع سوف تذكر على سبيل المثال كما يلي:

يتم تحضير حبيبات بنسبة خلط 150:600:200 من رانيتيدين، سوكرالفات وبزموث. وفي تلك

20 الحالة، فإنه يمكن مركبات ربط أخرى إستخدام هيدروكسي بروبيل مثيل سليولوز

hydroxypropylmethylcellulose ، هيدروكسي بروبيل سليولوز

hydroxypropylcellulose ، بولي فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone وما شابه ذلك

مركبات ربط أخرى. وأيضاً في طريقة التحضير الخاصة بهذا الإختراع، فإنه يفضل أن يتم تنفيذ

عملية التخفيف عند درجة حرارة تتراوح من 30 إلى 60 م بحيث أن محتوى الرطوبة لتركيب الحبيبة يصبح 11% أو أقل بالنسبة إلى الوزن الكلي، والأكثر تفضيلاً أن يتم تنفيذ عملية التخفيف عند درجة حرارة 5 م.

5 يعمل هذا الإختراع على إعداد طريقة لعلاج الأمراض القلبية الوعائية حيث تتضمن تلك الطريقة إعطاء تركيب صيدلي يتضمن رانيتيدين، سوكرالفات وبزموث تحت سترات بحدود مقاس الجسيمات السابقة الذكر على سبيل المثال كعناصر نشطة لشخص بحاجة لهذا العلاج، وإستخدام التركيب الذي يتضمن رانيتيدين سوكرالفات وبزموث تحت سترات كعناصر نشطة لتحضير دواء لعلاج أمراض الجهاز الهضمي.

10 وفي هذا الإختراع، فإن المصطلح "أمراض الجهاز الهضمي" تتضمن كل الأعراض أو الأمراض مثل الإلتهابات والقرص والتي تحدث في عضو هضمي. فمثلاً، فإن الأمراض القلبية الوعائية تتضمن قرح المعدة إلتهاب المعدة، قرح الإثنا عشر، متلازمة زوليجر - إيسونن، إلتهاب المريء الإرتجاعي، الدواء قبل التخدير (منع متلازمة مندلسون)، القرص بعد العمليات، والقرص المعدية الإثنا عشرية بسبب الأدوية غير الستيرويدية المضادة للإلتهابات - nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)، ولكن هذا الإختراع ليس محدوداً بذلك.

15 في هذا الإختراع، فإن المصطلح "شخص" يشير إلى حيوان من الحيوانات ذات الدم الحار مثل حيوان ثديي يعاني من مرض معين، إضطراب أو أمراض معينة ويتضمن، على سبيل المثال، الإنسان، السعلاة، الشمبانزي، الفأر، الجرذ، الكلب، البقرة، الدجاجة، الخنزير، الماعز، الأغنام، وما شابه ذلك، ولكن هذا الإختراع ليس محدوداً بذلك.

20 في هذا الإختراع، فإن المصطلح "علاج" أو "يعالج" يتضمن التخلص من الأعراض، إزالة أسباب الأعراض بصورة مؤقتة أو دائمة، منع أو إبطاء حدوث الأعراض وتقدم الأمراض، الإضطرابات أو المرض، ولكن هذا الإختراع ليس محدوداً بذلك.

إن جرعة فعالة للعنصر النشط للتركيب الصيدلي الخاص بهذا الإختراع تشير إلى كمية تكون ضرورية لعلاج المرض. وعلى ذلك، فإن الجرعة الفعالة يمكن أن تنظم معاً للعديد من العوامل مثل نوع المرض، خطورة المرض، نوع ومحتويات العنصر النشط والمكونات الأخرى المحتواة في

التركيب، نوع أشكال الجرعات، سن المريض، الوزن، الصحة العامة للمريض، والجنس، الوجبات، وفترة الإعطاء، ومسار الإعطاء، ومعدل إطلاق التركيب، وفترة العلاج، والدواء المستخدم في نفس الوقت. فمثلاً، فإن التركيب الصيدلي الخاص بهذا الإختراع يمكن أن يتم إعطاؤه من مرة واحدة إلى ثلاث مرات يومياً، وجرعة من 50 إلى 150 مليجرام على أساس رانيتيدين يمكن أن يتم إعطائها مرة واحدة، ولكن هذا الإختراع ليس محدوداً بذلك.

5

التأثيرات المفضلة :

تبعاً لهذا الإختراع، فإنه من الممكن تحضير إتحاد دواء والذي يمكن أن يحل مشاكل إمتصاص الماء من قبل مركب رانيتيدين وثبات التركيب ويكون لها طريقة تحضير بسيطة وإتاحة بيولوجية ممتازة، بالتحكم في مقاسات الجسيمات لسوكرالفات وبزموث تحت سترات عندما يتم تحضير إتحاد دواء من رانيتيدين، سوكرالفات وبزموث تحت سترات.

10

### شرح مختصر للرسومات

إن مميزات وخصائص هذا الإختراع وطرق الحصول على تلك الإختراعات سوف تكون مفهومة بالرجوع إلى الأمثلة التفصيلية التالية. وعلى أي حال، فإن هذا الإختراع ليس محدوداً بالأمثلة الموضحة فيما بعد، ولكن يمكن أن تنفذ في العديد من الأشكال المختلفة. يتم الإمداد بالأمثلة وذلك لتفسير هذا الإختراع بالكامل ولتفسير مجال هذا الإختراع لذوي الخبرة في هذا المجال. ومجال هذا الإختراع يعرف في عناصر الحماية الملحقة.

15

الاشكال من شكل 1 الى شكل 5 : يوضحوا رسوم تخطيطية تبين تغيير لمتوسط تركيز بزموث في البلازما لكل من الدواء المرجعي ودواء الاختبار مع الوقت ( متوسط + الانحراف المعياري ) .

### الوصف التفصيلي:

إن مميزات وخصائص هذا الإختراع وطرق الحصول على تلك الإختراعات سوف تكون مفهومة بالرجوع إلى الأمثلة التفصيلية التالية. وعلى أي حال، فإن هذا الإختراع ليس محدوداً بالأمثلة الموضحة فيما بعد، ولكن يمكن أن تنفذ في العديد من الأشكال المختلفة. يتم الإمداد بالأمثلة وذلك

20

لتفسير هذا الإختراع بالكامل ولتفسير مجال هذا الإختراع لذوي الخبرة في هذا المجال. ومجال هذا الإختراع يعرف في عناصر الحماية الملحقة.

[الأمثلة]

مثال 1: تنظيم مقاسات الجسيمات لسوكرافات وبزموث تحت سترات

5 لقد تم إستخدام رانيتيدين، سوكرافات وبزموث تحت سترات بمقاسات جسيمات للمواد الخام قبل التجزيء الدقيق كما هو مذكور في جدول 1 للتجارب.

[جدول 1]

مقاس الجسيمات للمادة الخام قبل التجزيء الدقيق

| بزموت تحت سترات     | سوكرافات           | رانيتيدين         | توزيع مقاسات الجسيمات |
|---------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| 18.565<br>ميكرومتر  | 21.172<br>ميكرومتر | 2.59<br>ميكرومتر  | d (10)                |
| 72.380<br>ميكرومتر  | 75.135<br>ميكرومتر | 8.55<br>ميكرومتر  | d (50)                |
| 195.559<br>ميكرومتر | 176.62<br>ميكرومتر | 20.74<br>ميكرومتر | d (90)                |
| 95.563<br>ميكرومتر  | 89.154<br>ميكرومتر | 10.54<br>ميكرومتر | متوسط                 |

لقد تم قياس مقاسات الجسيمات للمواد الخام بإستخدام جهازك لقياس مقاسات الجسيمات (Malvern Mastersizer 2000/Hydro S) تبعاً لطريقة مبلة تحت الظروف التالية.

10

<ظروف قياس توزيع مقاس الجسيمات>

الجهاز: جهاز قياس توزيع مقاس الجسيمات بإنحراف الليزر laser

Malvern Mastersizer 2000/Hydro S(Malvern)

الوحدة المبللة: Hydro 2000S

5 كمية العينة المستخدمة: 1 جرام

دليل الانكسار refractive index للعينة : 1.520

فترة قياس العينة: 10 ثواني

فترة قياس الخلفية: 10 ثواني

نموذج التحليل: هدف عام

10 حساسية الحساب: عادي

شكل الجسيم: غير منتظم

حدود التحليل: 0.020 إلى 2000 ميكرون

لقد تم استخدام رانيتيدين بعد ذلك مباشرةً للتجارب بدون تنظيم معين لمقاس الجسيمات.

لقد تم عمل تجزئاً دقيقاً لسوكرالفات وبزموث تحت سترات باستخدام المطحنة Z mill ووحدة

15 طحن أو باستخدام غربال وذلك لتنظيم مقاسات الجسيمات.

وبعد التجزئء الدقيق تبعاً لمتوسط مقاسات الجسيمات وتوزيع مقاسات الجسيمات، فقد تم تصنيف

المواد الخام لسوكرالفات وبزموث تحت سترات كسوكرفالفات 1 إلى 6 وبزموث تحت سترات من 1

إلى 5، وكما هو موصوف في الجدولين التاليين 2 و3.

[جدول 2]

20 توزيع مقاسات الجسيمات لسوكرالفات قبل وبعد التجزئء الدقيق

| توزيع مقاسات الجسيمات | سوكرافات 1 (قبل التجزيء الدقيق) | سوكرافات 2         | سوكرافات 3         | سوكرافات 4         | سوكرافات 5         | سوكرافات 6        |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| d (10)                | 21.172<br>ميكرومتر              | 12.355<br>ميكرومتر | 10.302<br>ميكرومتر | 6.052<br>ميكرومتر  | 3.269<br>ميكرومتر  | 1.727<br>ميكرومتر |
| d (50)                | 75.135<br>ميكرومتر              | 32.169<br>ميكرومتر | 29.961<br>ميكرومتر | 20.339<br>ميكرومتر | 9.275<br>ميكرومتر  | 3.901<br>ميكرومتر |
| d (90)                |                                 | 63.957<br>ميكرومتر | 54.248<br>ميكرومتر | 39.574<br>ميكرومتر | 19.441<br>ميكرومتر | 8.116<br>ميكرومتر |
| متوسط                 | 89.154<br>ميكرومتر              | 35.395<br>ميكرومتر | 29.122<br>ميكرومتر | 23.657<br>ميكرومتر | 12.664<br>ميكرومتر | 4.517<br>ميكرومتر |

جدول 3

توزيع مقاسات الجسيمات ليزموث تحت سترات قبل وبعد التجزيء الدقيق

| توزيع مقاسات الجسيمات | بزموت تحت سترات 1 (قبل التجزيء الدقيق) | بزموت تحت سترات 2 | بزموت تحت سترات 3 | بزموت تحت سترات 4 | بزموت تحت سترات 5 |
|-----------------------|----------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| d (10)                | 18.565 ميكرومتر                        | 14.533 ميكرومتر   | 12.269 ميكرومتر   | 11.582 ميكرومتر   | 0.786 ميكرومتر    |
| d (50)                | 72.380 ميكرومتر                        | 67.703 ميكرومتر   | 39.756 ميكرومتر   | 26.387 ميكرومتر   | 4.264 ميكرومتر    |
| (90) d                | 195.559 ميكرومتر                       | 122.137 ميكرومتر  | 77.674 ميكرومتر   | 48.833 ميكرومتر   | 9.547 ميكرومتر    |
| متوسط                 | 95.563 ميكرومتر                        | 68.068 ميكرومتر   | 42.698 ميكرومتر   | 28.455 ميكرومتر   | 4.824 ميكرومتر    |

لقد تم تحضير تركيب يتضمن رانيتيدين، سوكرالفات وبزموت تحت سترات بإتحادات مختلفة من مقاسات الجسيمات للمادة الخام لإختيار مقاس جسيمات للدواء والتي يمكن أن تؤكد على ثبات التركيب، ومعدل ذوبان ملائم والإتاحة البيولوجية للدواء. وعلى ذلك في الأمثلة التجريبية التالية، فقد تم استخدام مواد خام بإتحادات مقاسات جسيمات مختلفة وتركيبات تبعاً لما هو مذكور في جدول 4 وبعد ذلك تم تنفيذ التجارب.

5

[جدول 4]

تركيب (وزن%) قرص يتضمن رانيتيدين، سوكرالفات وبزموث تحت سترات.

| المحتوى | التصنيف                                           |
|---------|---------------------------------------------------|
| 12.2    | رانيتيدين Ranitidine                              |
| 49.0    | سوكرالفات Sucralfate                              |
| 16.3    | بزموت تحت سترات Bismuth subcitrate                |
| 13.3    | سليولوز دقيق التبلر                               |
| 2.0     | هيدروكسي بروبيل سليولوز<br>Hydroxypropylcellulose |
| 5.0     | كروسكارميلوز صوديوم<br>Croscarmellose sodium      |
| 2.5     | إستيارات ماغنيسيوم<br>Magnesium stearate          |
| 100.0   | المجموع الكلي                                     |

مثال تجريبي 1: تنظيم مقاسات الجسيمات لسوكرالفات

لكي يتم تعريف التغير في معدل ذوبان سوكرالفات تبعاً لتنظيم مقاسات الجسيمات لسوكرالفات، كما هو موضح في جدول 1، فقد تم استخدام مواد خام بإتحاد مقاسات جسيمات والتي فيها تم تغيير مقاس جسيمات لسوكرالفات بينما تم تثبيت مقاسات جسيمات رانيتيدين وبزموث تحت سترات وتم التجهيز تبعاً للتركيبات الموضحة في جدول 4 وبعد ذلك تم تنفيذ التجارب.

[جدول 5]

إتحاد مقاسات الجسيمات لرانيتيدين، سوكرالفات وبزموث تحت سترات.

| التصنيف          | رانيثيدين                   | سوكرفات   | بزموت تحت سترات      |
|------------------|-----------------------------|-----------|----------------------|
| مثال<br>تحضيري 1 | رانيثيدين مجزأ تجزئ<br>دقيق | سوكرفات 1 | بزموت تحت سترات<br>3 |
| مثال<br>تحضيري 2 |                             | سوكرفات 2 |                      |
| مثال<br>تحضيري 3 |                             | سوكرفات 3 |                      |
| مثال<br>تحضيري 4 |                             | سوكرفات 4 |                      |
| مثال<br>تحضيري 5 |                             | سوكرفات 5 |                      |
| مثال<br>تحضيري 6 |                             | سوكرفات 6 |                      |

تبعاً لنفس التركيب كما هو موصوف في جدول 4 فيما عدا أن المواد الخام يكون لها مقاسات جسيمات مختلفة، فقد تم تحضير الحبيبات الجافة أو الحبيبات المبللة تبعاً لطريقة عامة باستخدام ماء منقى أو مذيب مختلط لماء منقى وإيثانول ethanol ، مجفف عند 50°م وبعد ذلك تم التعيين عند 18 شبكة. وبعد ذلك فقد تم تحويل الحبيبات التي تم تحضيرها إلى أقراص وتم التغليف لتحضير قرص وسط. ولقد تم تنفيذ عملية التغليف بواسطة 3% كحول بولي فينيل 5 polyvinyl alcohol (PVA). وأخيراً، فقد تم الحصول على قرص مغلف بفيلم مستطيل أخضر يميل لونه للأصفر. لقد تم استخدام أقراص أمثلة التحضير من 1 إلى 6 لتنفيذ إختبار الذوبان المقارن لسوكرفات. وحيث أن سوكرفات لا يتم إمتصاصه في داخل الجسم الحي فإنه لا يتم تنفيذ إختبار تناظر بيولوجي، ولكن تم استخدام نتيجة الذوبان المقارنة بدلاً من ذلك. وكدواء

مرجعي، فقد تم إستخدام قرص Albis™ (متاح تجارياً من Daewoong pharmaceutical Co., Ltd). ولقد تم تنفيذ إختبار الذوبان المقارن تبعاً للمادة 3، الباب 1، رقم 1 (الخطوط الدليلية لتناظر الدواء لمقارن الإختبار). ولقد تم إستخدام محلول ذوبان بقيمة أس هيدروجيني pH 1.2. تبعاً لما هو مذكور في دستور الأدوية الكوري لإختبار الذوبان (الطريقة التالية لطريقة البدالات))، فقد تم تنفيذ طريقة السائل الكروموتوجرافي عالي الاداء High-performance liquid chromatography ( HPLC )

عند درجة حرارة محلول ذوبان  $37 \pm 0.5$  م. و 50 دورة في الدقيقة لمدة ساعتين.

# جهاز الذوبان

المصنع: VARIAN

10 إسم الموديل: VK7025 Vk8000

طريقة التحليل بواسطة HPLC #

جهاز HPLC: Waters

العمود التحليلي: أمينو بروبييل سيليليل سيلكاجيل 250 × 4.6) Aminopropylsilyl silica gel (مليمتراً، 5 ميكرون)

15 الطور المتحرك: محلول منظم: أسيتونيتريل = acetonitrile 9 (تم الترشيح بإستخدام مرشح غشائي 0.45 ميكرون) المحلول المنظم: تم الحصول على 79.3 جرام من كبريتات أمونيوم ammonium sulfate، تم وضع 100 مل من الماء، وبعد ذلك تم تنظيم قيمة الأس الهيدروجيني إلى 3.5 بواسطة حمض فوسفوريك phosphoric acid.

درجة حرارة العمود: 25 م-

20 معدل التدفق: 1.0 مل/دقيقة

الكاشف: مقياس حيود تفاضلي

حجم الحقن: 50 ميكرو لتر

[جدول 6]

نتائج إختبار ذوبان مقارنة سوكرالفات

| معدل الذوبان (%) |      |      |      |      |      |       |      | التصنيف/        |
|------------------|------|------|------|------|------|-------|------|-----------------|
| 120              | 90   | 60   | 45   | 30   | 30   | 10    | 5    | لوقت<br>(دقيقة) |
| ±1.0             | ±2.1 | ±2.4 | ±3.0 | ±3.2 | ±3.8 | 3±4.2 | ±2.1 | الدواء          |
| 91.2             | 86.2 | 79.6 | 72.3 | 46.2 | 45.2 | 1.2   | 3.4  | المرجعي         |
| ±0.4             | ±0.6 | ±0.8 | ±1.0 | ±1.8 | ±1.2 | 5±1.1 | ±1.0 | مثال            |
| 68.4             | 62.4 | 55.7 | 34.1 | 30.1 | 11.3 | 4.    | 0.8  | تحضيري 1        |
| ±1.2             | ±1.7 | ±0.9 | ±1.5 | ±1.9 | ±0.6 | 1±1.0 | ±1.2 | مثال            |
| 76.1             | 72.4 | 66.5 | 55.2 | 42.6 | 25.3 | 2.1   | 101  | تحضيري 2        |
| ±0.8             | ±1.2 | ±0.6 | ±1.0 | ±1.6 | ±101 | 1±0.6 | ±1.2 | مثال            |
| 79.7             | 74.9 | 70.2 | 59.4 | 47.2 | 28.3 | 3.9   | 1.5  | تحضيري 3        |
| ±0.7             | ±1.5 | ±1.0 | ±1.1 | ±1.6 | ±0.5 | 2±0.9 | ±1.4 | مثال            |
| 85.6             | 81.4 | 76.0 | 67.5 | 53.7 | 35.4 | 1.2   | 2.0  | تحضيري 4        |
| ±0.9             | ±1.8 | ±1.2 | ±1.0 | ±101 | ±0.7 | 2±0.8 | ±0.9 | مثال            |
| 90.0             | 85.4 | 80.1 | 70.3 | 57.0 | 42.5 | 6.4   | 2.6  | تحضيري 5        |
| ±0.7             | ±1.1 | ±0.1 | ±0.8 | ±1.2 | ±1.1 | 3±0.8 | ±1.0 | مثال            |
| 92.4             | 88.3 | 83.2 | 75.2 | 63.4 | 48.2 | 3.4   | 2.1  | تحضيري 6        |

لقد تم تنفيذ إختبار الذوبان المقارن كما سبق أن ذكر. ونتيجة لذلك، كما هو موضح في جدول 6 فقد تم التأكد من أن أقرص أمثلة التحضير من 4 إلى 6 والتي فيها فقد تم إستخدام سوكرالفات بمقاسات جسيمات تمثل في صورة سوكرالفات 4 إلى 6 فقد أوضحت معدل ذوبان لسوكرالفات يناظر الدواء المرجعي. وكمعايير لتحضير التناظر، يتم تنفيذ المقارنة تبعاً للمادة 21، الباب 1 (الخطوط الدليلية لمقارن إختبار مناظر الدواء)، وإذا كان متوسط معدل الذوبان للدواء المرجعي هو 85% أو أعلى في داخل فترة إختبار معرفة ومتوسط معدل ذوبان لدواء الإختبار عند نقطتي وقت والتي عندها فإن هناك متوسط معدل ذوبان للدواء المرجعي حوالي 40% و85% في حدود  $\pm$  15% من متوسط معدل الذوبان للدواء المرجعي، فقد تم تحديد على أنه مناظر.

مثال تجريبي 2: تنظيم مقاس الجسيمات لبزموث تحت سترات

10 على أساس نتائج المثال التجريبي 1، فقد تم تحديد أن المواد الخام ذات مقاسات جسيمات التي تم تمثيلها كسوكرالفات 4 إلى 6 لجدول 2 قد تم إستخدامها بصورة تفضيلية كسوكرالفات. وعلى ذلك، فقد تم تثبيت مقاسات الجسيمات لسوكرالفات إلى مقاس جسيمات "سوكرالفات 6" وبعد ذلك فقد تم تنظيم مقاسات الجسيمات لبزموث تحت سترات لتقييم ثبات القرص تبعاً لمقاس جسيمات البزموث.

لقد تم إستخدام المواد الخام بإتحادات مقاسات الجسيمات للجدول 7 وتم التجهيز تبعاً لتركيبات

15 جدول 4، وبعد ذلك تم تنفيذ التجارب.

[جدول 7]

إتحادات مقاسات الجسيمات لكل من رانيتيدين، سوكرالفات وبزموث تحت سترات

| بزموث تحت سترات   | سوكرالفات   | رانيتيدين                           | التصنيف      |
|-------------------|-------------|-------------------------------------|--------------|
| بزموث تحت سترات 1 | سوكرالفات 6 | رانيتيدين مجزأ<br>المذكور في جدول 1 | مثال تحضير 7 |
| بزموث تحت سترات 2 |             |                                     | مثال تحضير 8 |
| بزموث تحت سترات 3 |             |                                     | مثال تحضير 9 |

|                  |  |  |                   |
|------------------|--|--|-------------------|
| مثال تحضير<br>10 |  |  | بزموت تحت سترات 4 |
| مثال تحضير<br>11 |  |  | بزموت تحت سترات 5 |

تبعاً لنفس التركيب كما هو موصوف في جدول 4 فيما عدا أن المواد الخام قد كان لها مقاسات جسيمات مختلفة، فقد تم تحضير كل من رانيتيدين، سوكرالفات، وبزموت تحت سترات في صورة حبيبات جافة أو حبيبات مبللة تبعاً لطريقة عامة بإستخدام ماء منقى (أو مذيب مختلط من ماء منقى وإيثانول)، وتم التجفيف عند درجة حرارة 50°م وبعد ذلك تم التعيين كما في 18 شبكة. وبعد ذلك، فإن الحبيبات التي تم تحضيرها قد تم تحويلها لأقراص وتم التحضير كقرص وسط، وتم تقييم الثبات في درجة حرارة الغرفة.

5

ونتيجة لذلك، كما هو موضح في جدول 8، فقد تم التأكد من أن الخاصية ومحتوى الرطوبة قد كان مرضياً في مقاسات جسيمات معينة كما في أمثلة التحضير 8، 9 و10. ويعني ذلك أن هناك مشكلة في الخاصية الفيزيائية لرانيتيدين يتغير بسبب بزموت تحت سترات عند خلط رانيتيدين مع بزموت تحت سترات، والذي يحدق بحقيقة أن هناك تفاعل فيزيائي بين الأدوية يثبط عند مقاسات جسيمات معينة.

10

[جدول 8]

نتائج إختبار الثبات في درجة حرارة الغرفة لإتحاد دواء من رانيتيدين، سوكرالفات وبزموت تحت سترات

| الثبات في درجة حرارة الغرفة |        |        | مبدئي | المعايير | التصنيف | مادة الإختبار |
|-----------------------------|--------|--------|-------|----------|---------|---------------|
| شهر                         | 3 أشهر | 6 أشهر |       |          |         |               |
|                             |        |        |       |          |         |               |

|            |            |            |           |                     |                |               |
|------------|------------|------------|-----------|---------------------|----------------|---------------|
| غير ملائم  | ملائم      | ملائم      | ملائم     | قرص مستطيل غير مغلف | مثال تحضيري 7  | الخاصية       |
| ملائم      | ملائم      | ملائم      | ملائم     |                     | مثال تحضيري 8  |               |
| ملائم      | ملائم      | ملائم      | ملائم     |                     | مثال تحضيري 9  |               |
| ملائم      | ملائم      | ملائم      | ملائم     |                     | مثال تحضيري 10 |               |
| غير ملائم  | ملائم      | ملائم      | ملائم     |                     | مثال تحضيري 11 |               |
| -          | 14.2<br>%2 | 11.4<br>%4 | 9.11<br>% | 11% أو أقل          | مثال تحضيري 7  | محتوى الرطوبة |
| 10.90<br>% | 10.7<br>%4 | 9.92<br>%  | 9.31<br>% |                     | مثال تحضيري 8  |               |
| 10.84<br>% | 10.0<br>%7 | 9.32<br>%  | 8.91<br>% |                     | مثال تحضيري 9  |               |
| 10.74<br>% | 10.2<br>%6 | 9.72<br>%  | 9.12<br>% |                     | مثال تحضيري 10 |               |
| -          | 13.2<br>%2 | 10.9<br>%0 | 8.55<br>% |                     | مثال تحضيري 11 |               |

لوحظ أن إتحادات مقاس الجسيمات لتركيبات أمثلة التحضير 8، 9 و10 تحل المشاكل في أن هناك خاصية فيزيائية لرايتيدين تغير بسبب بزموت تحت سترات. ولكي يتم بالإضافة لذلك فحص ما إذا كانت الإتحادات ملائمة من ناحية ثبات التركيب، إمتصاص الرطوبة والإتاحة البيولوجية، فقد تم تنفيذ التجارب بعد ذلك.

مثال تجريبي 3: إختبار الثبات المقارن لإختبار عامل التغليف

على أساس القرص غير المغلف لمثال تحضيري 9، ولكي يتم منع محتوى رطوبة إضافي لرانيتيدين، فقد تم تنفيذ إختبار لإختبار عامل تغليف. ولقد تم تغليف القرص غير المغلف لمثال تحضيري 9 بواسطة كحول بولي فينيل (PVA) polyvinyl alcohol (مثال تحضيري 12)، و (مثال تحضيري 13) (3% بالوزن للقرص غير المغلف). وبعد ذلك، فقد تم تنفيذ إختبار ثبات في درجة حرارة الغرفة للأقرص المغلفة. ونتيجة لذلك، فقد تم التأكيد على أن كل من العينتين كان لهما خصائص ملائمة، ولكن قرص المثال التحضيري 12 المغلف بواسطة PVA لم يكن له تغير ذو أهمية في إختبار محتوى الرطوبة وتم توضيح تأثير لمنع الرطوبة ممتاز.

[جدول 9]

10 نتائج إختبار ثبات مقارن لإختبار عامل تغليف

| الثبات في درجة حرارة الغرفة |        |        | مبدئي | خصائص                 | التصنيف        | بند الإختبار  |
|-----------------------------|--------|--------|-------|-----------------------|----------------|---------------|
| شهر واحد                    | 3 أشهر | 6 أشهر |       |                       |                |               |
| ملائم                       | ملائم  | ملائم  | ملائم | قرص مستطيل مغلف بفيلم | مثال تحضيري 12 | الخاصية       |
| ملائم                       | ملائم  | ملائم  | ملائم |                       | مثال تحضيري 13 |               |
| 9.51%                       | 9.44%  | 9.45%  | 9.30% | 11% أو أقل            | مثال تحضيري 12 | محتوى الرطوبة |
| 16.92%                      | 14.1%  | 11.19% | 9.44% |                       | مثال تحضيري 13 |               |

على أساس الإختبار الذي ينفذ كما سبق أن ذكر، فقد تم إختيار PVA كعامل تغليف، وتم تغليف الأقراص غير المغلفة لأمثلة تحضير 7، 8، 10 و 11 بواسطة 3% بالوزن لتحضير أقراص مغلفة لأمثلة تحضير 14، 15، 16 و 17. وبعد ذلك، فقد تم إستخدام تلك الأقراص المغلفة لتنفيذ الأمثلة التجريبية التالية.

5 مثال تجريبي 4: تقييم ثبات التركيب

لقد تم تنفيذ إختبار ثبات في درجة حرارة الغرفة/ومتسارع على الأقراص المغلفة لأمثلة تحضير 12، 14، 15، 16 و 17. يتم توضيح النتائج في جدول 10. ولقد لوحظ أن الخاصية وإختبارات تعيين المحتوى للأقراص لأمثلة تحضير 12، 15 و 16 قد كان لها نتائج والتي كانت ملائمة بالنسبة لتلك الخصائص. وفي أمثلة تحضير 14 و 17، فقد كانت الخاصية غير ملائمة وعلى ذلك فقد تم إيقاف المحتوى التالي وإختبارات التعيين.

10

[جدول 10] : نتائج إختبار الثبات في درجة حرارة الغرفة/الثبات المتسارع

| بند الإختبار | التصنيف       | الخصائص       | مبدئي | شهر واحد |                      | 3 أشهر |                      | 6 أشهر |                      |
|--------------|---------------|---------------|-------|----------|----------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|
|              |               |               |       | متسارع   | في درجة حرارة الغرفة | متسارع | في درجة حرارة الغرفة | متسارع | في درجة حرارة الغرفة |
| خاصية        | مثال تحضير 12 | قرص أخضر مصفر | ملائم | ملائم    | ملائم                | ملائم  | ملائم                | ملائم  |                      |

|       |        |         |           |           |            |                |           |
|-------|--------|---------|-----------|-----------|------------|----------------|-----------|
| ملائم | ملائم  | ملائم   | غير ملائم | غير ملائم | مغلف بفيلم | مثال تحضيري 14 |           |
| ملائم | ملائم  | ملائم   | ملائم     | ملائم     |            | مثال تحضيري 15 |           |
| ملائم | ملائم  | ملائم   | ملائم     | ملائم     |            | مثال تحضيري 16 |           |
| ملائم | ملائم  | ملائم   | غير ملائم | غير ملائم |            | مثال تحضيري 17 |           |
| 99.5% | 100.7% | 100.0%  | 100.54%   | 100.47%   | 90.0%      | مثال تحضيري 12 | رانيتيدين |
| -     | -      | -       | 99.7%     | 99.45%    | الى 110.0% | مثال تحضيري 14 |           |
| 99.0% | 99.80% | 100.26% | 100.47%   | 100.47%   |            | مثال تحضيري 15 |           |

|             |                     |                 |             |             |             |                             |                                       |
|-------------|---------------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|---------------------------------------|
|             |                     | 10<br>0.3<br>%4 |             | 11.2<br>0   |             |                             |                                       |
| 99.6<br>%4  | 99.<br>52<br>%      | 99.<br>45<br>%  | 99.2<br>0   | 100.<br>%41 | 99.2<br>%8  |                             | مثال<br>تحضيري<br>16                  |
| -           | -                   | 99.<br>48<br>%  | 98.5<br>%0  | 99.8<br>%1  | 99.1<br>%0  |                             | مثال<br>تحضيري<br>17                  |
| 100.<br>%19 | 10<br>1.2<br>%0     | 10<br>1.7<br>%0 | 101.<br>52  | 101.<br>%22 | 101.<br>%40 |                             | مثال<br>تحضيري<br>12                  |
| -           | -                   | -               | 101.<br>82  | 101.<br>59  | 100.<br>10  | 90.0<br>% إلى<br>110.0<br>% | مثال<br>تحضيري<br>14<br>سوكرالفا<br>ت |
| 99.9<br>%1  | 10<br>.0<br>30<br>% | 99.<br>93<br>%  | 100.<br>%10 | 99.9<br>%4  | 99.8<br>%7  |                             | مثال<br>تحضيري<br>15                  |

|             |                 |                 |             |             |             |                             |                      |       |
|-------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|----------------------|-------|
| 101.        | 10<br>1.2<br>%4 | 10<br>1.8<br>%0 | 101.<br>%76 | 101.<br>%50 | 102.<br>%33 |                             | مثال<br>تحضيري<br>16 |       |
| -           | -               | 10<br>0.9<br>%0 | 100.<br>%30 | 100.<br>%6  | 100.<br>%22 |                             | مثال<br>تحضيري<br>17 |       |
| 99.7<br>%2  | 99.<br>13<br>%  | 99.<br>56<br>%  | 99.9<br>%3  | 98.5<br>%0  | 99.9<br>%0  | 90.0<br>% إلى<br>110.0<br>% | مثال<br>تحضيري<br>12 | بزموت |
| -           | -               | -               | 99.7<br>%7  | 97.8<br>%4  | 99.1<br>%0  |                             | مثال<br>تحضيري<br>14 |       |
| 100.<br>%38 | 10<br>0.4<br>%4 | 10<br>0.6<br>%8 | 100.<br>%84 | 100.<br>%99 | 101.<br>%38 |                             | مثال<br>تحضيري<br>15 |       |
| 99.8<br>%4  | 99.<br>76<br>%  | 99.<br>80<br>%  | 100.<br>%58 | 100.<br>%37 | 100.<br>%80 |                             | مثال<br>تحضيري<br>16 |       |
| -           | -               | 99.<br>33<br>%  | 98.8<br>%6  | 98.8<br>%5  | 100.<br>%20 |                             | مثال<br>تحضيري<br>17 |       |

|      |          |          |            |            |            |                            |                      |                      |
|------|----------|----------|------------|------------|------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| 9    | 9        | 9        | 10         | 9          | 9          | مثال<br>تحضيري<br>12       | إختبار<br>التفكيك    |                      |
| أشهر | أشه<br>ر | أشه<br>ر | أشهر       | أشهر       | أشهر       |                            |                      |                      |
| -    | -        | -        | 10<br>أشهر | 10<br>أشهر | 10<br>أشهر |                            |                      | مثال<br>تحضيري<br>14 |
| 9    | 10       | 9        | 10         | 9          | 9          |                            |                      | مثال<br>تحضيري<br>15 |
| أشهر | أشه<br>ر | أشه<br>ر | أشهر       | أشهر       | أشهر       |                            |                      |                      |
| 9    | 9        | 10       | 9          | 9          | 9          | في<br>خلال<br>30<br>شهوراً | مثال<br>تحضيري<br>16 |                      |
| أشهر | أشه<br>ر | أشه<br>ر | أشهر       | أشهر       | أشهر       |                            |                      |                      |
| -    | -        | 9        | 8          | 8          | 8          |                            |                      | مثال<br>تحضيري<br>17 |
| -    | -        | أشه<br>ر | أشهر       | أشهر       | أشهر       |                            |                      |                      |
| -    | -        | أشه<br>ر | أشهر       | أشهر       | أشهر       |                            |                      |                      |

مثال تجريبي 5: التغير في محتوى الرطوبة في التركيب تبعاً لمقاس الجسيمات للدواء

لقد تم استخدام الأقراص المغلفة لأمتثلة التحضير 12، 14، 15، 16 و 17 لتنفيذ إختبار محتوى الرطوبة كما يلي. ولقد تم تنفيذ الإختبار في درجة حرارة الغرفة لمدة 6 أشهر. ولكن يتم قياس محتوى الرطوبة، فقد تم استخدام طريقة كارل فيشر Karl Fisher بين طرق إختبار عامة تبعاً لإرشادات دستور الأدوية الكوري لطريقة قياس الرطوبة. وباستخدام حقيقة أن الماء يتفاعل كميّاً مع اليود iodine وثاني أكسيد الكبريت sulfur dioxide في وجود مستوى منخفض من الكحول alcohol مثل ميثانول methanol وقاعدة عضوية مثل بيريدين pyridine فقد تم استخدام

ميثانول methanol لقياس الرطوبة ككاشف يستخدم في طريقة قياس الرطوبة. ولقد تم الحصول على عينة بطحن قرص وحوالي 200 مليجرام منها وتم إستخدامها للإختبار.

[جدول 11]

تائج إختبار محتوى الرطوبة للأقرص المغلفة

| بند الإختبار  | التصنيف        | الخصائص    | مبدئي  | الثبات في درجة حرارة الغرفة |        |        |
|---------------|----------------|------------|--------|-----------------------------|--------|--------|
|               |                |            |        | شهر واحد                    | 3 أشهر | 6 أشهر |
| محتوى الرطوبة | مثال تحضيري 12 | 11% أو أقل | 9.16%  | 9.11%                       | 9.23%  | 9.30%  |
|               | مثال تحضيري 14 |            | 9.17%  | 10.05%                      | 10.92% | -      |
|               | مثال تحضيري 15 |            | 10.22% | 9.80%                       | 9.97%  | 10.11% |
|               | مثال تحضيري 16 |            | 8.49%  | 8.88%                       | 8.67%  | 8.90%  |
|               | مثال تحضيري 17 |            | 9.35%  | 10.01%                      | 10.75% | -      |

5 كما يمكن أن يشاهد في نتائج الجدول 11، فقد كانت هناك أقراص أمثلة تحضير 12، 15 و 16 ملائمة لخصائص محتويات الرطوبة. وعلى أي حال، فإن أقراص أمثلة التحضير 14 و 15 قد كان لها خاصية غير ملائمة في إختبار الثبات في درجة حرارة الغرفة لمدة 6 أشهر، وعلى ذلك فلم يتم تنفيذ إختبار رطوبة إضافية. وعلى أساس تلك النتائج، فقد تم التأكيد على أن محتوى

الرتوية لرانيتيدين قد تم تثبيطه بسبب مقاسات الجسيمات لسوكرافات وبزموث تحت سترات، وثبات ممتاز أكثر لمنتج خلال تغليف PVA يمكن أن يتم التأكيد عليه.

مثال تجريبي 6: نتائج إختبار PK تبعاً للإختلاف في مقاسات الجسيمات

لقد تم استخدام الأقراص المغلفة لأمثلة تحضير 12، 14، 15، 16 و 17 لتنفيذ إختبار PK على

5 أشخاص يتمتعون بصحة جيدة. وبالنسبة لقيم التحول اللوغاريتمي لبندي تقييم مقارن لـ AUC

و Cmax، فقد تم تنفيذ تحليل التنوع بواسطة بزموث تحت سترات subcitrate ورانيتيدين

.ranitidine

وخصائص تناظر دواء، عندما تحول المساحة تحت منحنى التركيز - الوقت area under the

maximum concentration-time curve (AUC) وأقصى تركيز للبلازما الملحوظ

10 (Cmax) observed plasma concentration للدواء المرجعي ودواء إختبار لوغاريتمياً

والمعالجة الإحصائية تبعاً لإختبار التناظر البيولوجي لخصائص إختبار التناظر للدواء للقانون

المرتبط بالدواء، إذا كان البندين في حدود لوغاريتم 0.8 إلى لوغاريتم 1.25 في فترة ثقة 90%

للإختلاف في متوسطات التحول اللوغاريتمي، فإنه يتم التحديد أن إختبار تناظر الدواء يكون

مناظراً. وعلى أي حال، فإنه كخطوط دلالية لإستثناء التناظر البيولوجي، فقد تم التحديد كتناظر

15 عندما تم الوفاء بكل من الطرفين، (1) عندما يكون الإختلاف في متوسطات القيم المتحولة

اللوغاريتم لقيم بند التقييم المقارن للدواء المرجعي ودواء الإختبار في حدود اللوغاريتم 0.9 إلى

اللوغاريتم 1.11، و(2) عند تنفيذ إختبار ذوبان المقارن تبعاً لخصائص إختبار تناظر الدواء، فإن

النتائج تكون متناظرة تحت كل الظروف المعروفة.

ولقد تم استخدام قرص Albis™ (والمتاح تجارياً من Daewoong pharmaceutical Co.,

20 Ltd) كدواء مرجعي.

الشكلين 1 و 2 عبارة عن مخططات تفصيلية والتي توضح إحصائياً متغيرات الإتاحة البيولوجية

لمنحنى المساحة تحت منحنى التركيز - الوقت area under the concentration-time

curve (AUC) وأقصى تركيز ملحوظي البلازما maximum observed plasma

concentration (Cmax) لبزموث تحت سترات الذي تم الحصول عليه من بيانات تركيز الدواء

في الدم لأشخاص والذين تم إعطائهم أقراص مثال التحضير 12، 14، 15، 16 و17. والأشكال من 3 إلى 5 هي مخططات والتي توضح إحصائياً متغيرات الإتاحة البيولوجية لمنحى المساحة تحت التركيز - الوقت (AUC) وأقصى تركيز ملحوظ للبلازما (Cmax) لرانيتيدين الذي تم الحصول عليه من بيانات تركيز الدواء في الدم لأشخاص تم إعطائهم أقراص تخص أمثلة تحضير 12، 15 و16. وفي أقراص أمثلة التحضير 12، 15 و16 وأقراص أمثلة تحضير 14 و17، ومقاسات الجسيمات لرانيتيدين وسوكرفالات قد كانت هي نفسها، ولقد كان هناك سواغ وعامل تغليف أيضاً وهما واحد، ولكن فقط فإن مقاس الجسيمات لبزموث تحت سترات قد كان مختلفاً. وعلى أساس نتائج إختبار PK للشكلين 1 و2، فإنه يمكن التأكيد على أن الإتاحة البيولوجية تختلف تبعاً لمقاس جسيمات بزموث تحت سترات. وعلى ذلك، فإنه من الممكن أن يتم تعريف فترة والتي فيها يكون لبزموث تحت سترات لها إتاحة بيولوجية ملائمة خلال مقاس جسيمات ويمكن أن يتم التأكيد على أن الإتاحة البيولوجية لرانيتيدين والتي تم إختبارها بالإضافة لذلك قد كانت متناظرة أيضاً.

ولقد تمت مقارنة نتائج إختبار PK لقرص مثال تحضير 12 مع نتائج إختبار PK للدواء المرجعي. ونتيجة لذلك، فإنه في بزموث تحت سترات، فقد كان AUC 0.8749 إلى 1.1967، وCmax كانت 18681 إلى 1.12342. وعلى ذلك، فقد تم التأكيد على أن PK كان مناظراً. وفيما يخص رانيتيدين، فقد كان AUC 0.9282 إلى 1.1213، Cmax كانت 0.9282 إلى 1.1539، وعلى ذلك فقد كانت أيضاً متناظرة.

وعلى أساس نتائج إختبار PK لقرص مثال تحضير 15، في بزموث تحت سترات، فقد كان AUC 0.7672 إلى 1.1624 وCmax كانت 0.7717 إلى 1.1633. وحيث أن هناك حد سفلي قد كان غير ملائم، فقد كان PK غير مناظر. وعلى أي حال، فقد تم التأكد من التناظر تبعاً للخطوط الدليلية لإستثناء التناظر. وفيما يخص رانيتيدين، فقد كان AUC 0.9029 إلى 1.0108، Cmax كان 0.8151 إلى 1.0280، وعلى ذلك فقد كانت أيضاً متناظرة.

وعلى أساس نتائج إختبار PK للقرص لمثال تحضير 16، في بزموث تحت سترات، فقد كانت AUC 1.1058 إلى 1.2785 وCmax كانت 1.0545 إلى 1.3188. ولقد كان هناك حد علوي غير ملائم وعلى ذلك فإن PK لم تكن متناظرة. وعلى أي حال، فقد تم التأكيد من أن التناظر

تبعاً للخطوط الدليلية لإستبعاد التكافؤ البيولوجي. وبالنسبة إلى رانيتيدين، فقد كانت AUC 0.9085 إلى 1.0084، Cmax كانت 0.8912 إلى 1.0411، وعلى ذلك فقد كانت مناظرة.

وفي نفس الوقت، على أساس نتائج إختبار PK لقرص مثال تحضيري 14، في بزموث تحت سترات، فقد كانت AUC 0.5906 إلى 0.7805 و Cmax كانت 0.4538 إلى 0.6794. وحيث أن الحد السفلي كان غير ملائم، فإن PK كان غير مناظر. 5

وفي نفس الوقت، على أساس نتائج إختبار PK لقرص المثال التحضيري 17، في بزموث تحت سترات، فقد كانت AUC 1.8565 إلى 2.7649 و Cmax كانت 2.0868 إلى 3.1544. وحيث ان الحد العلوي غير ملائم، فإن PK كانت غير متناظرة.

ونتيجة لذلك، فقد تم التأكيد على أن جداول أمثلة التحضير 12، 15 و 16 قد ثبتت محتوى الرطوبة رانيتيدين وذلك بالتنظيم الملائم لمقاسات الجسيمات لسوكرالفات وبزموث تحت سترات ويمكن أن تستخدم كإتحاد دواء لتثبيط تغير في الخصائص الفيزيائية بسبب خلط الدواء، وإعداد إتاحة بيولوجية ممتازة. 10

### عناصر الحماية

1- تركيبة صيدلانية لعلاج أمراض الجهاز الهضمي تحتوي على رانيتيدين ranitidine ، وسوكرالفات sucralfate ويزموث سوبسيترات bismuth subcitrate كمكوّنات فعّالة، وتحقّق الشرط التالي:

- (أ) يكون لسوكرالفات sucralfate متوسط حجم جسيمي يتراوح من 1 إلى 25 ميكرومتر،  
5 (ب) ويكون ليزموث سوبسيترات bismuth subcitrate متوسط حجم جسيمي يتراوح من 25 إلى 70 ميكرومتر.

2- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث :

- (1) يكون للسوكرالفات sucralfate متوسط حجم جسيمي يتراوح من 2 إلى 25 ميكرومتر،  
10 (2) أو يكون للسوكرالفات sucralfate متوسط حجم جسيمي يتراوح من 2 إلى 10 ميكرومتر،  
(3) أو يكون ليزموث سوبسيترات bismuth subcitrate متوسط حجم جسيمي يتراوح من 25 إلى 50 ميكرومتر.

3- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون للسوكرالفات sucralfate توزيع

15 حجم جسيمي يحقّق شرطاً واحداً على الأقل من الشروط التالية:

(1) d(10) من 1 إلى 10 ميكرومتر،

(2) d(50) من 3 إلى 25 ميكرومتر،

(3) d(90) من 5 إلى 50 ميكرومتر.

4- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون ليزموث سوبسيترات bismuth

subcitrate توزيع حجم جسيمي يحقّق شرطاً واحداً على الأقل من الشروط التالية:

(1) d(10) من 5 إلى 17 ميكرومتر،

(2) d(50) من 20 إلى 70 ميكرومتر،

(3) d(90) من 40 إلى 130 ميكرومتر.

5- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون للسوكرفالات sucralfate توزيع حجم جسيمي يحقق شرطاً واحداً على الأقل من الشروط التالية:

(1) d(10) من 1 إلى 10 ميكرومتر،

(2) d(50) من 3 إلى 25 ميكرومتر،

(3) d(90) من 5 إلى 50 ميكرومتر، 5

وحيث يكون لبزموت سوبسيترات bismuth subcitrate توزيع حجم جسيمي يحقق شرطاً واحداً على الأقل من الشروط التالية:

(1) d(10) من 5 إلى 17 ميكرومتر،

(2) d(50) من 20 إلى 70 ميكرومتر،

(3) d(90) من 40 إلى 130 ميكرومتر. 10

6- التركيبة الصيدلانية وفقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 5، حيث تحتوي التركيبة الصيدلانية على رانيتيدين ranitidine بما يتراوح من 50 إلى 300 مجم، وسوكرفالات sucralfate بما يتراوح من 240 إلى 1200 مجم وبزموت سوبسيترات bismuth subcitrate بما يتراوح من 80 إلى 400 مجم. 15

7- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تتم صياغة التركيبة الصيدلانية في صورة قرص tablet.

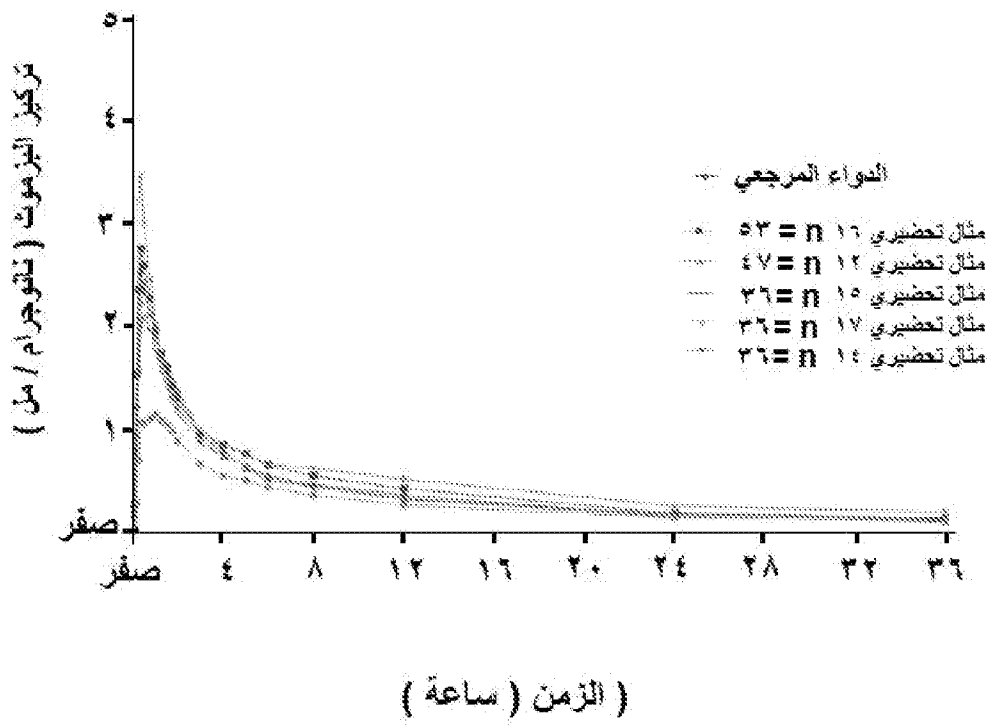
8- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تتم صياغة التركيبة الصيدلانية في صورة قرص قالب matrix tablet. 20

9- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 8، حيث يتم تغطية القرص بعامل تغليف coating agent. 25

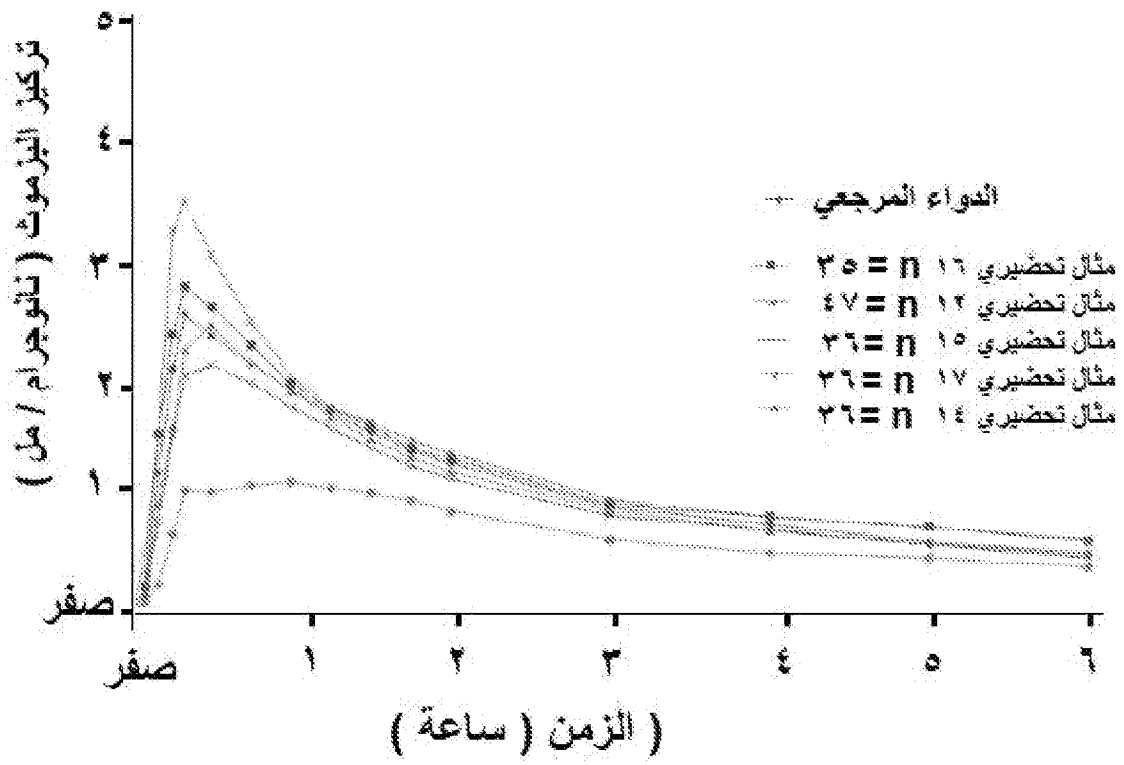
10- التركيبة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث يكون عامل التغليف عبارة عن كحول بولي فينيل .polyvinyl alcohol.

11- تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 1 لعلاج أمراض الجهاز الهضمي تحتوي على 5 رانيتيدين ranitidine ، وسوكرالفات sucralfate وبزموث سوبسيترات bismuth subcitrate كمكونات فعّالة، وتحقق الشروط التالية:

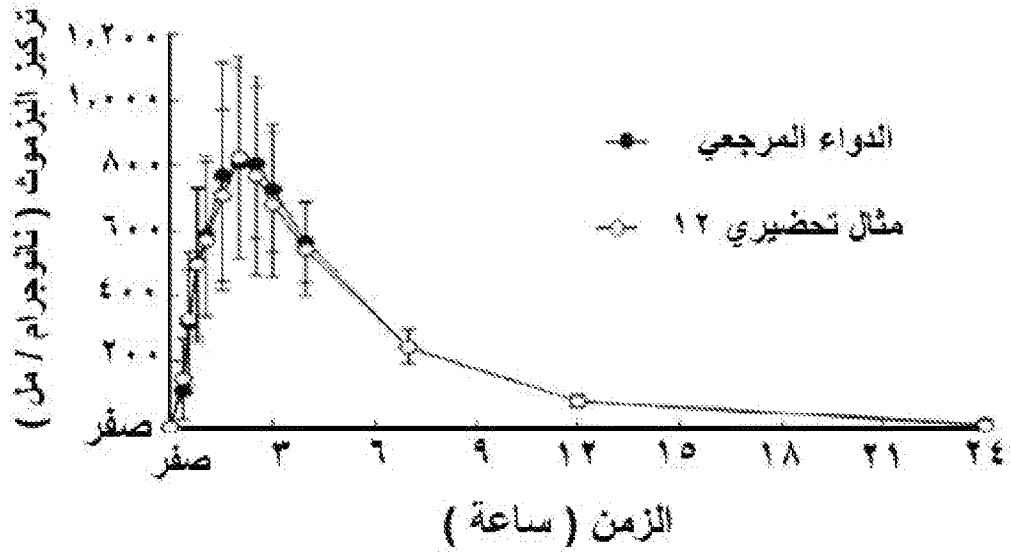
(أ) يكون لسوكرالفات sucralfate متوسط حجم جسيمي يتراوح من 1 إلى 25 ميكرومتر،  
(ب) ويكون لبزموث سوبسيترات bismuth subcitrate متوسط حجم جسيمي يتراوح من 25 إلى 70 ميكرومتر.



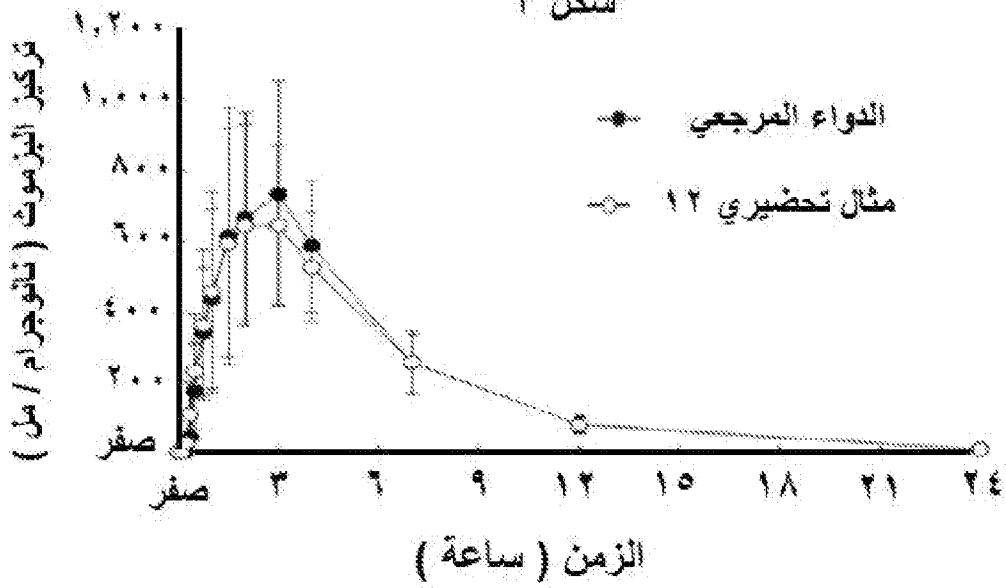
شكل ١



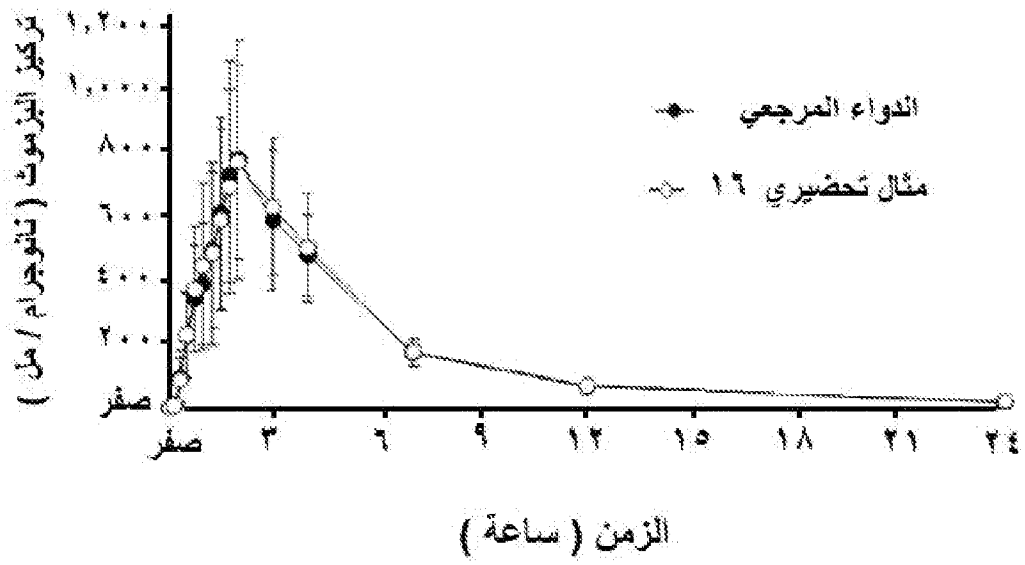
شكل ٢



شكل ٣



شكل ٤



شكل ٥



## مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA